

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

AN 1998-314425 [28] WPIDS
DNC C1998-097028
TI Preparation of mixed anhydrides used in peptide synthesis - comprises
addition of assistant base to mixture of acids and reactive acid
derivatives.
DC B05
IN KARPF, M; TRUSSARDI, R
PA (HOFF) HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F
CYC 26
PI EP 847994 A1 19980617 (199828)* DE 17p
R: AL AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC MK NL PT RO
SE SI
JP 10175955 A 19980630 (199836) 12p <--
KR 98063985 A 19981007 (199949)
JP 3020471 B2 20000315 (200018) 15p
ADT EP 847994 A1 EP 1997-121298 19971204; JP 10175955 A JP 1997-338963
19971209; KR 98063985 A KR 1997-67316 19971210; JP 3020471 B2 JP
1997-338963 19971209
FDT JP 3020471 B2 Previous Publ. JP 10175955
PRAI EP 1996-119853 19961211
AN 1998-314425 [28] WPIDS
AB EP 847994 A UPAB: 19980715
Preparation of mixed anhydrides comprise addition of an assistant base to
a mixture of acids and reactive acid derivatives.
USE - The process is used in peptide synthesis and to prepare
pharmaceutically active substances or their intermediates.
Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-175955

(43) 公開日 平成10年(1998) 6月30日

(51) Int. Cl.⁶
C07D215/48
C07C227/18
227/30
229/06
C07D211/46

識別記号

F I
C07D215/48
C07C227/18
227/30
229/06
C07D211/46

審査請求 有 請求項の数14 O L (全12頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-338963
(22) 出願日 平成9年(1997)12月9日
(31) 優先権主張番号 9 6 1 1 9 8 5 3 . 8
(32) 優先日 1996年12月11日
(33) 優先権主張国 ヨーロッパ特許庁 (E P)

(71) 出願人 591003013
エフ・ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROCH
E AKTIENGESSELLSCHAFT
スイス・シーエイチ-4070バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ124
(72) 発明者 マルチン・カルプ
スイス国、ツェーハー-4153 ライナハ、
イン・デア・ハーゼルマッテ 4
(72) 発明者 ルネ・トリュサルディ
スイス国、ツェーハー-4127 ビルスフェ
ルデン、ザリーネンシュトラッセ 2
(74) 代理人 弁理士 津国 肇 (外3名)

(54) 【発明の名称】 混合無水物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 費用のかかる処理や精製という不都合を回避できる混合無水物の製造方法の提供。

【解決手段】 酸と反応性酸誘導体との混合物にアジュバント塩基を加えることを特徴とする、混合無水物の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 酸と反応性酸誘導体との混合物にアジュバント塩基を加えることを特徴とする、混合無水物の製造方法。

【請求項2】 反応性酸誘導体が、酸ハロゲン化物、酸無水物又はハロギン酸アルキルである、請求項1記載の方法。

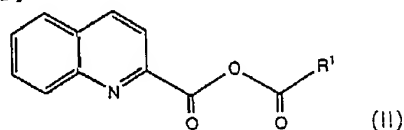
【請求項3】 反応性酸誘導体として、塩化ピパロイル、塩化イソバレロイル又はクロロギン酸エチルを使用する、請求項2記載の方法。

【請求項4】 アジュバント塩基として、第三級アミン又は反応において使用されるカルボン酸のアルカリもしくはアルカリ土類塩を使用する、請求項1～3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】 酸として、アルカンカルボン酸又は保護アミノカルボン酸を使用する、請求項1～4のいずれか1項記載の方法。

【請求項6】 キノリン-2-カルボン酸を、酸 R^1 -COOHの反応性誘導体により、式(II)：

【化1】



(式中、 R^1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールである) で示されるキノリン-2-カルボン酸無水物に変換する、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

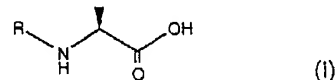
【請求項7】 請求項6記載の方法により得られた式(II)のキノリン-2-カルボン酸無水物を、アスパラギンによりキナルギン(quinargine)に変換する方法。

【請求項8】 式(II)のキノリン-2-カルボン酸無水物を、L-アスパラギンによりN-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギンに変換し、次に、これを2-[3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-tert-ブチル-デカヒドロ-(4aS, 8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキサミドと反応させて、必要であれば、得られたN-tert-ブチル-デカヒドロ-2-[2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-[N-(2-キノリルカル

ボニル)-L-アスパラギニル]アミノ]ブチル-(4aS, 8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキサミドを薬剤学的に適切な塩又は薬剤学的に適切なエステルに変換する、請求項7記載の方法。

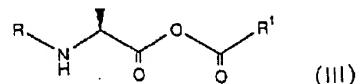
【請求項9】 式(I)：

【化2】



10 (式中、Rは、アミノ保護基を表す) で示される酸を、酸 R^1 -COOHの反応性誘導体により式(III)：

【化3】



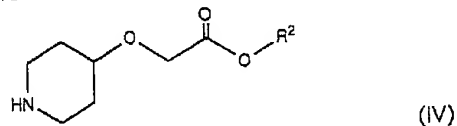
(式中、Rは、本請求項中の前記と同義であり、そして R^1 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールである) で示される無水物に変換する、請求項1～5のいずれか1項記載の方法。

20 【請求項10】 (S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸-2, 2-ジメチル-プロピオン酸無水物又は(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸-2, 2-ジメチル-プロピオン酸無水物の製造のための請求項9記載の方法であって、(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸又は(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸を、2, 2-ジメチル-プロピオン酸の反応性酸誘導体と反応させることを特徴とする方法。

【請求項11】 請求項9又は10記載の方法により得られた無水物を、

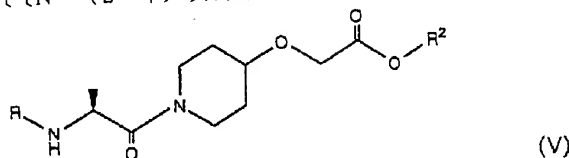
a) 式(IV)：

【化4】



(式中、 R^2 は、アルキル基を表す) で示される化合物との反応により、式(V)：

【化5】



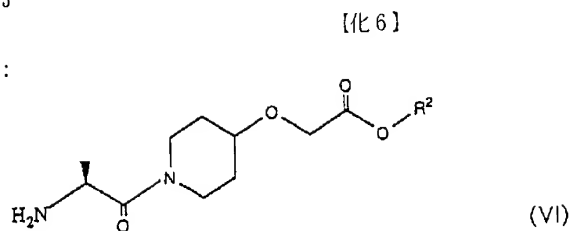
(式中、Rは、アミノ保護基を表し、そして R^2 は、本請求項中の前記と同義である) で示されるエステルに変換し、

b) アミノ保護基Rを開裂し、そして

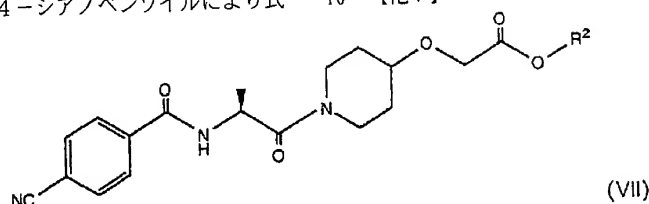
c) 必要であれば、 R^2 基を、エステル交換によりエ

50 チルエステルにして(場合により、反応工程b)及び

c) は同時に行う)、次に
d) 得られた、式 (VI) :



(式中、R² は、本請求項中の前記と同義である) で示されるアミンを、塩化4-シアノベンゾイルにより式 (VII) :



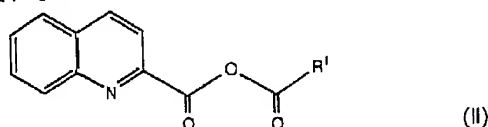
(式中、R¹ は、前記と同義である) で示される化合物に変換し、次に、必要であれば、R² を、エステル交換によりエチルエステルにして、次に

e) 塩酸ヒドロキシルアミンを式 (VII) の化合物と反応させることにより、[Z] - (S) - [[1 - [2 - [[4 - (アミノ-ヒドロキシミノ-メチル) -ベンゾイル] アミノ] - 1-オキソプロピル] - 4-ピペリジニル] - オキシ] 酢酸エチルを得て、そして

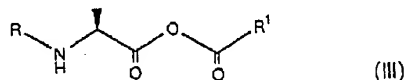
f) 得られた [Z] - (S) - [[1 - [2 - [[4 - (アミノ-ヒドロキシミノ-メチル) -ベンゾイル] アミノ] - 1-オキソプロピル] - 4-ピペリジニル] - オキシ] 酢酸エチルを、必要であれば、薬剤学的に適切な塩に変換する方法。

【請求項12】 式 (II) 又は (III) :

【化8】



又は



(式中、R は、アミノ保護基であり、そして R¹ は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールである) で示される無水物。

【請求項13】 (S) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸-2, 2-ジメチル-プロピオン酸無水物、(S) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸-2, 2-ジメチル-プロピオン酸無水物及び2, 2-ジメチル-プロピオン酸-キノリン-2-カルボン酸無水物よりなる群から選択される無水物。

【請求項14】 N-tert-ブチル-デカヒドロ-2-[2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-[[N-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギン] -アミノ] プチル] - (4aS, 8aS) -イソキノリン-3(S)-カルボキサミド又は [Z] - (S) - [[1 - [2 - [[4 - (アミノ-ヒドロキシイミノ-メチル) -ベンゾイル] アミノ] - 1-オキソプロピル] - 4-ピペリジニル] オキシ] アセタート又

はそこから誘導される塩もしくはエステル製造のための、請求項1~11のいずれか1項記載の方法の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、混合無水物の製造のための改良法に関する。

【0002】混合無水物の製造は、それ自体既知であり、酸と反応性酸誘導体 (例えば、酸ハロゲン化物又は酸無水物) との、アジュバント塩基の存在下での反応に基づいている。混合無水物の生成は、例えば、Bodansky の「ペプチド合成の原理 (Principles of Peptide Synthesis)」, 第2版、ベルリンのシュプリングァー (Springer) により出版、1993年、21~29頁、及び「ペプチド合成の実践 (The Practice of Peptide Synthesis)」, 第2版、ベルリンのシュプリングァー (Springer) により出版、1994年、さらには Stelzel の「有機化学の方法: ペプチド合成 (Methoden der organischen Chemie: Synthese von Peptiden)」, 第II部に記載されている。

る。

【0003】混合無水物は、主に活性化反応及びカップリング反応において役に立つ。すなわち、Bodansky（上記引用）は、ペプチドの合成に使用するための塩化ピバロイルによる混合無水物の合成を記載している。例えば、ベンジルオキシカルボニル- α -メチルアラニル- α -メチルアラニンメチルエステルの生成のため、酸とアジュバント塩基を用意して、酸塩化物を加える。混合物を-5℃で2時間、次に室温で1時間攪拌する。ベンジルオキシカルボニル-N(ϵ)- α -p-トルエンシルボニル-L-リシルグリシンエチルエステルの生成も同様に行われる。

【0004】Stelzel（上記引用）は、トルエン中のZ-Prop-OHとトリエチルアミンの混合物への塩化イソバレロイルの添加に基づくN-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリル-L-ロイシルグリシンエチルエステルの合成を記載している。

【0005】しかし、混合無水物の生成のためのこれらの方法や他の既知の方法は、相当な不都合を有する。すなわち、これらの反応は長い工程のため定量的に進行しない。これは主に、例えば、対応する対称性無水物に対する不均化による、副生物の形成に起因している。その結果、反応混合物を費用のかかる処理及び精製に付すことが必要である。

【0006】驚くべきことに、混合無水物の製造に際して、酸とアジュバント塩基との混合物に反応性酸誘導体を加えるのではなく、酸と反応性誘導体を用意して、対応する溶液又は懸濁液にアジュバント塩基を加えると、上述の不都合を十分に回避できることが見出された。

【0007】したがって、本発明は、酸と反応性酸誘導体との混合物にアジュバント塩基を加えることを特徴とする、混合無水物の製造方法を含む。

【0008】本発明の範囲における「酸」としては、主にカルボン酸が考慮に入れられる。これらは、例えば、非置換及び置換の脂肪族、芳香族、芳香族-脂肪族、複素芳香族もしくは複素芳香族-脂肪族カルボン酸又は保護アミノカルボン酸（例えば、L-立体配置を有する天然N-アシル化 α -アミノ酸又はD-立体配置を有する対応する非天然N-アシル化 α -アミノ酸、さらにはL-及びD-アミノ酸の対応するラセミ化合物のようなN-アシル化アミノカルボン酸）であってよい。さらには、このようなアミノ酸の同族体（例えば、アミノ酸側鎖が、メチレン基1個もしくは2個長いかもしれない短いアミノ酸、及び/又はメチル基が水素により置換されているアミノ酸）を使用することができる。さらに、置換芳香族N-アシル化 α -アミノ酸（例えば、置換フェニルアラニン又はフェニルグリシン）を使用することができ、これらは、相互に独立に、1個以上の以下の置換基：アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン、保護ヒドロキシ基、アルコキシ（例えば、メトキシ）、アルカノ

イルオキシ（例えば、アセトキシ）、保護アミノ又はアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ（例えば、アセチルアミノ又はピバロイルアミノ）、アルコキシカルボニルアミノ（例えば、t-ブトキシカルボニルアミノ）、アリールメトキシカルボニルアミノ（例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ又は9-フルオレニルメトキシカルボニル）及び/又はニトロを有していてもよい。さらには、 α -ナフチルアラニンのようなベンゾ縮合フェニルアラニンもしくはフェニルグリシン、又はシクロヘキシルアラニンもしくはシクロヘキシルグリシンのような水素化フェニルアラニンもしくはフェニルグリシン、5員もしくは6員環状ベンゾ縮合N-アシル化 α -アミノ酸（例えば、インドリン-2-カルボン酸又は1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸）も考慮される。さらに、側鎖のカルボキシ基が、例えば、メトキシカルボニルもしくはt-ブトキシカルボニルのようなアルキルエステル基として、又はカルバモイル基、メチルカルバモイルのようなアルキルカルバモイル基、もしくはジメチルカルバモイルのようなジアルキルカルバモイル基として、エステル化された形又はアミド化された形で存在し、そして側鎖のアミノ基が、例えば、アセチルアミノもしくはピバロイルアミノのようなアルカノイルアミノ基として、t-ブトキシカルボニルアミノのようなアルコキシカルボニルアミノ基として、アシル化された形で存在する、天然又は同族体のN-アシル化 α -アミノ酸も使用することができる。加えて、側鎖のカルボキシ基が、ベンジルオキシカルボニルアミノのようなアリールメトキシカルボニルアミノ基として存在するアミノ酸も使用することができる。側鎖のヒドロキシ基は、例えば、メトキシのようなアルコキシ基として、またベンジルオキシのようなアリールアルコキシ基として、又はアセトキシのような低級アルカノイルオキシ基として、エーテル化された形又はエステル化された形で存在してもよい。適切なN-アシル基は、アセチル又はピバロイルのようなアルカノイル、t-ブトキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル、及びベンジルオキシカルボニルのようなアリールアルコキシカルボニルである。

【0009】場合によりその保護誘導体の形で使用することができる、適切な非置換及び置換の脂肪族、芳香族及び芳香族-脂肪族カルボン酸の例は、プロピオン酸、イソ酪酸、(R)-及び(S)-乳酸ならびに対応するラセミ化合物、2-フタルイミドオキシイソ酪酸及び安息香酸、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、サリチル酸、1-ナフトエ酸、2-ナフトエ酸、フェニル酢酸、p-ヒドロキシフェニル酢酸、(S)- α -[(t-ブチル-スルホニル)メチル]ヒドロクイ皮酸及び(S)- α -[[[1-(モルホリノ-カルボニル)-1-メチルエチル]スルホニル]メチル]-ヒドロクイ皮酸である。2-ピリジンカルボン酸、3-ピリジンカ

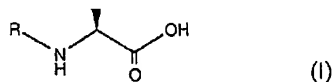
ルボン酸、4-ピリジンカルボン酸、5-クロロ-2-ピリジンカルボン酸、2-ピリミジンカルボン酸、4-ピリミジンカルボン酸、2-キノリンカルボン酸、3-キノリンカルボン酸、2-ピリジル-酢酸、3-インドリル酢酸、3-(3-インドリル)プロピオン酸、イソキノリン-1-カルボン酸及び(4-イミダゾリル)酢酸は、適切な複素芳香族又は複素芳香族-脂肪族カルボン酸の例として挙げることができる。

【0010】場合によりその保護誘導体の形で使用することができる、適切な上述のアミノ酸の例は、グリシン、アラニン、バリン、ノルバリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、セリン、ホモセリン、トレオニン、メチオニン、システイン、プロリン、trans-3-及びtrans-4-ヒドロキシプロリン、フェニルアラニン、チロシン、4-ニトロフェニルアラニン、4-アミノフェニルアラニン、4-クロロフェニルアラニン、 β -フェニルセリン、フェニルグリシン、 α -ナフチルアラニン、シクロヘキシルアラニン、シクロヘキシル-グリシン、トリプトファン、インドリン-2-カルボン酸、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、アスパラギン酸、アスパラギン、アミノマロン酸、アミノマロン酸モノアミド、グルタミン酸、グルタミン酸モノ- α -ブチルエステル、グルタミン、N-ジメチルグルタミン、ヒスチジン、アルギニン、リシン、N- α -ブトキシカルボニルリシン、 δ -ヒドロキシリシン、オルニチン、N-ピバロイル-オルニチン、 α 、 γ -ジアミノ酪酸又は α 、 β -ジアミノプロピオン酸などである。例えば、上述のアミノ酸よりなる対応するペプチドも含まれる。

【0011】好適なカルボン酸は、キノリン-2-カルボン酸及び式(I)：

【0012】

【化9】



【0013】(式中、Rは、アミノ保護基である)で示される保護アミノカルボン酸である。特に好適なカルボン酸は、キノリンカルボン酸、ならびにRが、ベンジロキシカルボニル又はtert-ブトキシカルボニル保護基を表す、式(I)の酸、例えば、(S)-2-ベンジロキシカルボニルアミノ-プロピオン酸又は(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸である。

【0014】上述の酸は、市販されていて利用可能であるか、又はアミノ保護基の反応性誘導体との反応により生成することができる。

【0015】「アルキル」という用語は、1~8個、好ましくは1~4個の炭素原子を有する、環状、分岐鎖状又は直鎖状アルキル基を意味する。

【0016】単独か又は組合せた「アリール」又は「芳香族」という用語は、場合により、アルキル(例えば、メチル)、ハロゲン、保護ヒドロキシ基、アルコキシ(例えば、メトキシ)、アルカノイルオキシ(例えば、アセトキシ)、保護アミノ又はアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ(例えば、アセチルアミノ又はピバロイルアミノ)、アルコキシカルボニルアミノ(例えば、tert-ブトキシカルボニルアミノ)、アリールメトキシカルボニルアミノ(例えば、ベンジロキシカルボニルアミノ又は9-フルオレニルメトキシカルボニル)、及び/又はニトロにより、モノ-又は多-置換されていてもよい、フェニル又はナフチル基に関する。アルキル又はハロゲンによる置換が好適であり、そしてアルキルによる置換が特に好適である。

【0017】「シクロアルキル」という用語は、好ましくは3~8個のC原子を有する環状アルキル基に関する。

【0018】「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を意味する。

【0019】「ヘテロアリール」という用語は、窒素、酸素又は硫黄から選択される1又は2個の原子を含んでよく、そして「アリール」という用語に関して前述される置換パターンを有してもよい、芳香族5員又は6員環を意味する。

【0020】「アミノ保護基」という用語は、例えば、ペプチド化学において使用されるような、技術の現状から既知であるアミノ官能基の保護基に関する。ベンジロキシカルボニル及びtert-ブトキシカルボニル保護基は、このようなアミノ保護基の例である。

【0021】「反応性酸誘導体」として、上述の酸の誘導体、特に酸ハロゲン化物(好ましくは酸塩化物)、酸無水物又はハロギン酸アルキルを使用することができる。対応するカルボン酸塩化物及び対応する保護アミノカルボン酸塩化物、例えば、アルカンカルボン酸塩化物が好適である。特に好適な反応性誘導体は、酸R'-COOH(式中、R'は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールである)から誘導される無水物又は酸ハロゲン化物のような反応性誘導体である。R'が、アルキル又はアリールである化合物が好適であり；R'が、アルキルである化合物が特に好適である。すなわち、対応する酸ハロゲン化物(R'-C(O)H)及び、特に塩化物(酸塩化物R'-C(O)Cl)が好適である。例えば、塩化2-エチルブチリル、シクロヘキサンカルボン酸塩化物、塩化2, 2-ジメチル-プロピオニル(塩化ピバロイル)及び塩化イソパレロイルのような分岐鎖脂肪族カルボン酸ハロゲン化物は、立体効果及び正の誘起効果のため、好適に使用される。さらに、対応する無水物も、本発明の方法に使用することができる。さらには、クロロギン酸アルキル(例えば、クロロギン酸エチル)を使用することができる。特に好適な反

応性酸誘導体は、塩化ピバロイル、塩化イソバレロイル及びクロロギ酸エチルである。対応するハロゲン化物は、市販されていて利用可能であるか、又は既知の方法により生成することができる。例えば、対応する酸塩化物は、酸を、塩化チオニル、三塩化リン又は五塩化リンと反応させることにより生成することができる。無水物は、本出願に記載される方法により生成することができる。上述のクロロギ酸アルキルは、市販されていて利用可能であるか、又は既知の方法により生成することができる。

【0022】脂肪族及び芳香族の第三級アミンのような塩基は、「アジュバント塩基」として使用することができる。例えば、ピリジン、N-アルキルモルホリン（例えば、N-メチル及びN-エチルモルホリン）、及びジメチルアニリンのようなジアルキルアニリンを使用することができる。トリエチルアミンが好適である。さらには、各反応に使用されるカルボン酸のアルカリ及びアルカリ土類塩を使用することができる。ナトリ

ウム及びカリウム塩が好適である。断然好適な塩基は、N-エチルモルホリン、ジメチルアニリン、トリエチルアミン及びN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミンのような第三級アミン、特にトリエチルアミンである。

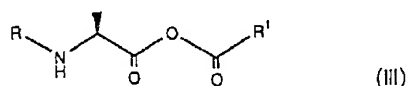
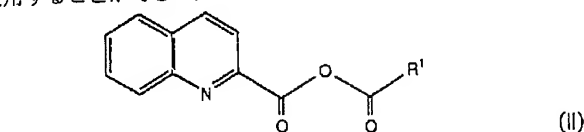
【0023】テトラヒドロフラン、トルエン、ヘキサン、アセトン、ジオキサン、好ましくは酢酸アルキル（主に酢酸メチル、エチル及びイソプロピル）のような低級カルボン酸エステル類などの不活性溶媒は、溶媒として使用することができる。

【0024】有利には、本反応は、 $-25 \sim +25^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim +5^{\circ}\text{C}$ の間の温度制御のもとに行われる。

【0025】本発明の方法により製造することができる無水物は、同様に本発明の目的である。すなわち、本発明はまた、式(II)又は(III)：

【0026】

【化10】



【0027】(式中、Rは、アミノ保護基であり、そしてR'は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールである)で示される無水物を包含する。R'が、アルキル又はアリールである化合物が好適であり；R'がアルキルである化合物が特に好適である。

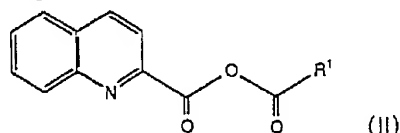
(S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸-2, 2-ジメチルプロピオン酸無水物、(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸-2, 2-ジメチルプロピオン酸無水物及び2, 2-ジメチルプロピオン酸キノリン-2-カルボン酸無水物は、これらの化合物の例である。

【0028】上述の方法は、例えば、ペプチド合成における使用に、かつ/又は薬理的に活性な物質もしくは対応する出発物質もしくは中間体の製造に適している。

【0029】すなわち、本発明は、上述の方法による式(II)：

【0030】

【化11】



【0031】(式中、R'は、上記と同義である)で示

される混合キノリン-2-カルボン酸無水物の製造方法を包含する。こうしてキノリン-2-カルボン酸に対応する反応性酸誘導体（例えば、対応する酸R'-COOHから誘導される無水物又は好ましくは酸ハロゲン化物）と反応させる。対応する酸塩化物が好適である。

【0032】生じた上記式(II)の無水物は、次に、例えば、アスパラギンとの反応によりN-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギン（キナルギン(quinargine)）に変換することができる。キナルギンは、それ自体既知であり、例えば、ヨーロッパ特許出願第611, 774号に記載されている。これは、薬理的に活性な化合物の製造に有用な中間体である。すなわち、キナルギンは、上述のヨーロッパ特許出願の実施例7に記載されるように、特にHIV又は他のレトロウイルスにより引き起こされる感染症のような、主としてウイルス感染症の治療に適している薬理的に活性な化合物に変換することができる。

【0033】上述の方法によるキナルギンの製造のため、キノリン-2-カルボン酸は、酸R'-COOH（式中、R'は、上で定義される）の反応性誘導体（例えば、塩化ピバロイル）及びアジュバント塩基（例えば、トリエチルアミン）と反応させることができる。この反応（詳細は実施例1に記載される）により、ここで対応する混合無水物（例えば、2, 2-ジメチルプロピ

オン酸-キノリン-2-カルボン酸無水物)が生成し、単離後、又はさらに精製することなく直接に、これをアルカリ性水溶液中でアスパラギンと反応させて、キナルギンを得ることができる。アスパラギンとの反応は、好ましくはNaOH/NaHCO₃水溶液中で行われる。この方法によりN-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギン(S-キナルギン)は、中間体を単離することなく、高収率で抽出物から直接製造することができる。

【0034】さらに本発明は、薬剤学的に活性な物質の製造を包含する。例えば、上述のN-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギンは、2-[3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-tert-ブチル-デカヒドロ-(4aS, 8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキサミド(ヨーロッパ特許出願第635, 493号から既知である)と、例えば、カルボジイミドのようなカップリング試薬及びN-ヒドロキシ化合物(N-ヒドロキシ化合物は触媒量で存在する)の存在下で反応させることにより変換することができる。ヨーロッパ特許出願第611, 774号の実施例7に記載されるように、上述の物質は、触媒量の1-ヒドロキシ-2(1H)-ピリドンを用いてジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下で、不活性溶媒又は酢酸エチル/テトラヒドロフランのような溶媒混合物中で、N-tert-ブチル-デカヒドロ-2-[2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-[N-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギニル]-アミノ]ブチル-(4aS, 8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキサミド又はここから誘導される薬剤学的に適切な塩もしくは対応するエステルに変換することができる。

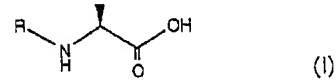
【0035】したがって、本発明はまた、これらの化合物の製造方法をも含む。このような方法は、第1工程において、混合無水物の製造及び上述のようにキナルギンへのその変換を包含する。混合無水物(例えば、2, 2-ジメチルプロピオン酸-キノリン-2-カルボン酸無水物)は、キノリン-2-カルボン酸と反応性酸誘導体(好ましくは、塩化ピバロイル)との混合物にアジュバント塩基(例えば、トリエチルアミン)を加えることにより得ることができる。生じた混合無水物は、次にアルカリ性溶液中でアスパラギンと反応させて、N-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギンを得る。次にこの物質を、次の工程において、2-[3(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-tert-ブチル-デカヒドロ-(4aS, 8aS)-イソキノリン-3(S)-カルボキサミドにより、上述のようにN-tert-ブチル-デカヒドロ-2-[2(R)-ヒドロキシ-4-フェニル-3(S)-[N-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギニル]-アミノ]ブチル-(4aS, 8aS)-イソキノリン-3

(S)-カルボキサミドに、又は場合により対応する塩、好ましくはメタンスルホン酸塩、もしくはエステルに変換する。

【0036】さらに、本発明の方法により、式(I):

【0037】

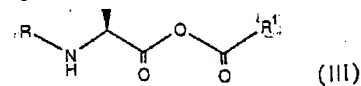
【化12】



【0038】で示される酸を酸R'-COOHの反応性誘導体により、式(III):

【0039】

【化13】

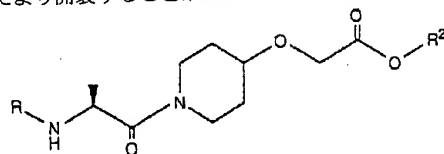


【0040】(式中、Rは、上記と同義のアミノ保護基であり、そしてR'は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はアリールである)で示される無水物に変換することが可能である。好適な方法は、R'が、アルキル又はアリールである化合物が使用される方法であり、R'が、アルキルである化合物は、特に好適である。アミノ保護基は、例えば、ペプチド化学において使用されるような、技術の現状から公知である保護基であってよい。ベンジルオキシカルボニル及びtert-ブトキシカルボニル保護基は、このようなアミノ保護基の例である。

【0041】すなわち、本発明の方法を用いて、(S)-[1-(2-ベンジルオキシカルボニル-アミノ-プロピオニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-酢酸エチル及び(S)-[1-(2-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-プロピオニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-酢酸エチル(これらも、重要な薬剤の中間体である)を製造することが可能である。実施例2及び3に記載されるように、対応する中間体は、対応する混合無水物を単離することなく、非常に良好な収率でこれらの場合にも得ることができる。詳細には、反応は、保護アミノプロピオン酸のアミノ保護基は、任意の適切なアミノ保護基であってよく、ベンジルオキシカルボニル及びtert-ブトキシカルボニル保護基が好適である。生じた混合無水物の(S)-2-ベンジルオキシカルボニル-アミノ-プロピオン酸-2, 2-ジメチルプロピオン酸無水物及び(S)-2-tert-ブトキシカルボニル-アミノ-プロピオン酸-2, 2-ジメチル

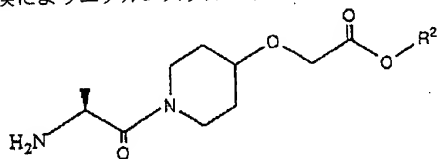
ルプロピオン酸無水物は、例えば、リン酸カリウム緩衝化酢酸エチル水性懸濁液中で、(ピペリジン-4-イルオキシ)-酢酸エチルと反応させて、上述の中間体を得ることができる。これらの中間体をさらに処理して、薬剤学的に活性な物質を得ることができる。

【0042】例えば、本発明の方法により、フィブリノーゲン受容体アンタゴニストの[Z]-(S)-[1-[2-[[4-(アミノ-ヒドロキシミノ-メチル)-ベンゾイル]アミノ]-1-オキソプロピル]-4-ピペリジニル]オキシ]酢酸エチル(Aligら、(1992) J. Med. Chem. 35, 4393-4407; Wellerら、(1996) J. Med. Chem. 39, 3139-3147)の製造にこれらの中間体を使用することが可能である。上述の方法は、この物質の製造のために以下のように実施することができる：保護基を上述の中間体から開裂して、得られたアミンを対応する酸塩化物により変換し、次にヒドロキシルアミンとの反応により、目的の物質を得ることができる。詳細には、各々(S)-[1-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-酢酸エチル及び(S)-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-酢酸エチルから、ベンジルオキシカルボニル保護基は水素化により開裂し、tert-ブトキシカルボニル保護基は酸により開裂することができ



(V)

【0047】(式中、R及びR¹は、上記と同義である)で示されるエステルに変換することによる、[Z]-(S)-[1-[2-[[4-(アミノ-ヒドロキシミノ-メチル)-ベンゾイル]アミノ]-1-オキソプロピル]-4-ピペリジニル]オキシ]酢酸エチルの製造に関する。次に、アミノ保護基Rを開裂し、場合によりR¹基をエステル交換によりエチルエステルにする



(VI)

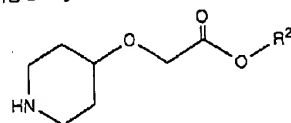
【0049】(式中、R¹は、上記と同義である)で示されるアミンを塩化4-シアノベンゾイルと反応させて、式(VII)：

る。遊離したアミンは次に、塩化4-シアノベンゾイル(これは、塩化チオニルと4-シアノ安息香酸から調製することができる)と反応させて、次に塩酸ヒドロキシルアミン及びトリエチルアミンとの反応、及び酸性媒体中での処理により、実施例4の[Z]-(S)-[1-[2-[[4-(アミノ-ヒドロキシミノ-メチル)-ベンゾイル]アミノ]-1-オキソプロピル]-4-ピペリジニル]オキシ]酢酸エチルに変換することができる。

【0043】したがって、本発明の方法はまた、第1工程において上述のように混合無水物を生成し、これを式(IV)：

【0044】

【化14】



(IV)

【0045】(式中、R²は、アルキル基、好ましくはエチル又はtert-ブチルを表す)で示される化合物との反応により、式(V)：

【0046】

【化15】

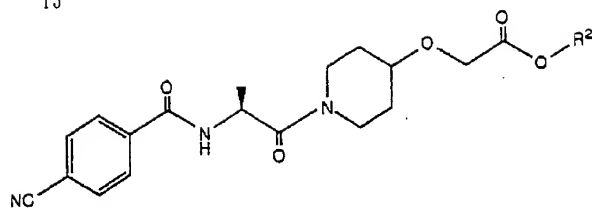
ることができる(アミノ保護基の開裂及びエチルエステルへのエステル交換は、使用される保護基に依存して、例えばtert-ブチル保護基の場合にはH₂SO₄/エタノールとの反応により、場合により同時に行われる)。次に、生じた式(VI)：

【0048】

【化16】

【0050】

【化17】



(VII)

【0051】(式中、 R^1 は、上記と同義である)で示される化合物を得ることができる。あるいは、例えば、ベンジルオキシカルボニル保護基が使用される時には、保護基の開裂は水素化、続いて塩化4-シアノベンゾイルとの反応及び対応するエチルエステル(R^1 = エチル)へのエステル交換により行うことができる。当然、対応するエチルエステルは、 R^1 = エチルである化合物(IV)を経て実施例4に記載されるように同時に導入することができる。次に、塩酸ヒドロキシルアミンを式(VII)の化合物と反応させることにより、[2] - (S) - [1 - [2 - [4 - (アミノ-ヒドロキシイミノ-メチル) - ベンゾイル] アミノ] - 1-オキソプロピル] - 4-ピペリジニル] オキシ] 酢酸エチルを得ることができる。必要であれば、得られた化合物は、薬剤学的に適切な塩に変換することができる。

【0052】以下の実施例は、本発明を例示するものであり、何らこれに制限を加えるものではない。

【0053】実施例

実施例1: N-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギン(S-キナルギン)の製造

キノリン-2-カルボン酸(ベネキム社(Benechim S. A.)) 34.60g (200mmol)を、攪拌しながら保護ガス下で0~5℃で酢酸エチル(フルカ(Fluka)) 350mlに懸濁して、塩化ピバロイル(フルカ(Fluka)) 25.0ml (200mmol)で処理した。トリエチルアミン(フルカ(Fluka)) 28.0ml (200mmol)を、温度を0~5℃に維持しながら30分以内にこの白色の懸濁液に加えた。続いて懸濁液を0~5℃で30分間攪拌した。白色の懸濁液を濾過して、フィルターケーキを、冷却(0~5℃)した酢酸エチル(フルカ(Fluka)) 100mlで洗浄した。濾液には、以下の特徴を有する得られた2, 2-ジメチル-プロピオン酸-キノリン-2-カルボン酸無水物が含まれていた: 融点: 47℃; 質量スペクトル: $[M+H]^+$ 258; 赤外吸収: 1750 cm^{-1} 、1775 cm^{-1} 。冷却(0~5℃)した明黄色の濾液を合わせて、激しく攪拌しながら、脱イオン冷水(0~5℃) 350ml中の前もって冷却したL-アスパラギン(フルカ(Fluka)) 30.0g (200mmol)、水酸化ナトリウム(フルカ(Fluka)) 8.0g (200mmol)及び重炭酸ナトリウム16.80g (200mmol)の溶液で、温度を0~5℃に維持しながら5分以内に処理した。次に、冷却を止めて、明緑色の2相系を室温で約17時間攪拌した。無色になった2相系の水相を、攪拌しながらアルゴン下でメタノール(メルク(Merck))

200mlで処理した。次いで25%塩酸(メルク(Merck)) 49mlを滴下により加えてpH3.0にした。そうするうちに、温度は28℃に上昇し、結晶化が始まった。この白色の懸濁液を室温で1時間攪拌し、続いて0~5℃に冷却して、この温度でさらに1時間攪拌した。濾過したフィルターケーキを、脱イオン冷水(0~5℃) 80mlで洗浄して、ロータリーエバポレーターで5℃/10mbarで6時間乾燥した。白色結晶の形のN-(2-キノリルカルボニル)-L-アスパラギン収量: 47.52g (83%) [融点: 209℃(分解)、HPLC分析99.8% (面積)]。

【0054】実施例2: (S) - [1-2-2(ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピペリジン-4-イルオキシ] - 酢酸エチルの製造

(S) - 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(対応するアミノカルボン酸から、ベンジルオキシカルボニル誘導体によるアミノ官能基の保護により入手可能; Bodanskyら, 上記引用) 55.8g (250mmol)を、攪拌しながらアルゴン下で酢酸エチル(フルカ(Fluka)) 560mlに溶解し、0~5℃に冷却して、塩化ピバロイル(フルカ(Fluka)) 31.0ml (250mmol)で処理した。トリエチルアミン(フルカ(Fluka)) 35.0mlを、温度を0~5℃に維持しながら30分以内に、この明帯黄色の溶液に滴下により加えた。白色の懸濁液が生成した。白色の沈殿物を、前もって冷却したガラスフィルター(G3)により濾過して、フィルターケーキを冷酢酸エチル(0~5℃、フルカ(Fluka)) 140mlで洗浄した。合わせた濾液(無水物を含む清澄な無色の液体)に、(ピペリジン-4-イルオキシ) - 酢酸エチル塩酸塩(対応するtert-ブチル化合物(Aligら, 上記引用)から、エタノール/塩酸とのエステル交換により入手可能) 55.9g (250mmol)及びNa₂PO₄ · 3H₂O 66.6g (250mmol)を加えた。この白色懸濁液を、5~10℃で30秒以内にアルゴン下で激しく攪拌しながら、脱イオン水500mlで処理すると、温度は20℃に上昇した。この無色の2相系を20~25℃で1時間激しく攪拌した。次に、水相を分離して、有機相を1M重炭酸ナトリウム溶液及び次に1Nアンモニア水溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム約50gで乾燥し、濾過して、フィルターケーキを酢酸エチル約100mlで洗浄した。合わせた濾液からロータリーエバポレーターで溶媒を留去し、油状残渣をエタノール100mlにとった。清澄な溶液から50℃/20mbarで溶媒を留去して、(S) - [1-(2-ベンジ

ルオキシカルボニル-アミノプロピオニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-酢酸エチル 9.2 g (9.2 重量%) を清澄な無色の油状物として得た。

【0055】実施例 3: (S)-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-アセタートの製造

(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸 (フルカ (Fluka)) 47.3 g (250 mmol) を、攪拌しながらアルゴン下で酢酸エチル (フルカ (Fluka)) 560 ml に溶解し、0~5° に冷却して、塩化ピバロイル (d=98; フルカ (Fluka)) 31.0 ml (250 mmol) で処理した。この明帯黄色の溶液を、30 分以内に、温度を 0~5℃ の範囲に維持しながら、トリエチルアミン (d=0.726; フルカ (Fluka)) 35.0 ml (250 mmol) で滴下により処理した。白色の懸濁液が生成した。白色の沈殿物を、前もって冷却した半融ガラスフィルター (G3) により濾過して、フィルターケーキを冷酢酸エチル (0~5℃) 140 ml で洗浄した。合わせた濾液 (明黄色の溶液) に、(ピペリジン-4-イルオキシ)-酢酸エチル塩酸塩 55.9 g (17.0 mmol; 250 mmol) 及び K₃PO₄ · 3H₂O (250 mmol; メルク (Merck)) 66.6 g を加えた。この白色の懸濁液を、5~10℃ でアルゴン下で激しく攪拌しながら、脱イオン水 500 ml で処理すると、温度は 20℃ に上昇した。この無色の 2 相系を 20~25℃ で 2 時間攪拌した。水相を分離し、有機相を 1M 重炭酸ナトリウム溶液 500 ml で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム約 50 g で乾燥し、濾過して、フィルターケーキを酢酸エチル約 100 ml で洗浄した。合わせた濾液から 50°/20 mbar でロータリーエバポレーターで溶媒を留去して、(S)-[1-(2-tert-ブトキシカルボニル-アミノプロピオニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-酢酸エチル 85.5 g (9.5 重量%) を清澄な帯黄色の油状物の形の粗生成物として得た (HPLC 分析: 88.9% (面積))。

【0056】実施例 4: (Z)-[1-(2-[4-(アミノ-ヒドロキシイミノ-メチル)-ベンゾイル]アミノ)-1-オキソプロピル]-4-ピペリジニルオキシ]-酢酸エチルの製造

上述の化合物の製造のため、エタノール 450 ml 中の (S)-[1-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-酢酸エチル 9.2 g (230 mmol) を、10%パラジウム/活性炭 4.5 g で処理して、得られた溶液を、1.1 bar の水素圧で 22~24℃ で 40 分間激しく攪拌しながら水素化した。排気後、水素化ケトル (kettle) を再度充填して、さらに 30 分間攪拌した。次にこの懸濁液をスピーデックス (Speedex) (ジカライト・スピーデックス (Dicalite Speedex)) 30 g で濾過し、得られた

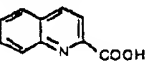

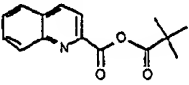
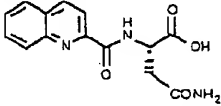
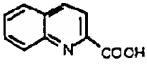
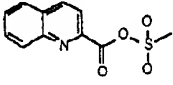
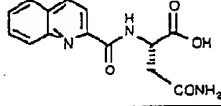
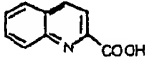

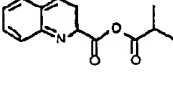
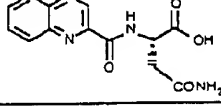
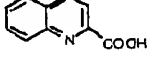

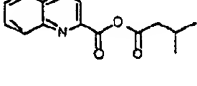
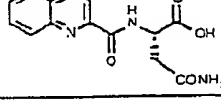
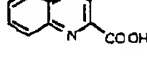

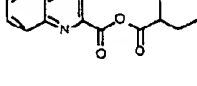
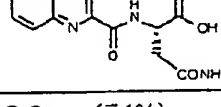
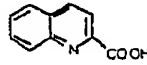

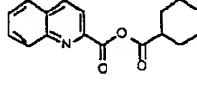
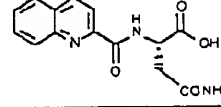
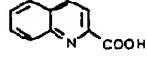
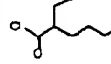
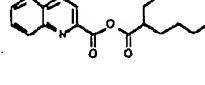
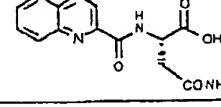
フィルターケーキをエタノール 450 ml で洗浄し、合わせた清澄な濾液を 0~5℃ に冷却して、トリエチルアミン 32 ml (230 mmol) で処理した。この溶液に、攪拌しながら、トルエン 80 ml 中の塩化 4-シアノベンゾイル 38 g (230 mmol) の明黄色の溶液を、温度を 0~5℃ に維持しながら加えた。この明黄色の溶液を室温で 1 時間攪拌し、次に塩酸ヒドロキシルアミン (フルカ (Fluka)) 31.9 g (460 mmol) 及びトリエチルアミン (フルカ (Fluka)) 64 ml (460 mmol) で処理すると、温度が約 28℃ に上昇した。この白色の懸濁液を室温 (20~25℃) で 17 時間攪拌すると、1 時間後にはほぼ清澄な懸濁液が生成し、その後白色の沈殿物が生成した。この白色の懸濁液を 25%塩酸 36 ml で処理した。懸濁液を 0~5℃ に冷却し、1 時間攪拌し、前もって冷却した半融ガラスフィルター (G3) により濾過して、フィルターケーキを冷エタノール 250 ml で洗浄した。次にこれを、恒量まで乾燥して、(Z)-[1-(2-[4-(アミノ-ヒドロキシイミノ-メチル)-ベンゾイル]アミノ)-1-オキソプロピル]-4-ピペリジニルオキシ]-酢酸エチル 70.6 g (7.3 重量%) を得た。この粉末をエタノール 560 ml と水 140 ml の混合物に還流下で攪拌しながら溶解し、次に溶液を 2 時間以内に室温まで冷却し、次いで 0~5℃ の温度で 1 時間攪拌した。この溶液を前もって冷却したガラスフィルター (G3) により濾過して、フィルターケーキを冷エタノール (0~5℃) 140 ml と冷水 (0~5℃) 35 ml の混合物で洗浄し、次いで生成物を恒量まで 50℃/20 mbar で乾燥した。得られた白色結晶 (65.6 g; 6.8 重量%) をエタノール 528 ml と水 132 ml の混合物に懸濁して、活性炭 (ノリット (Norit) SX-1) 3.3 g で処理した。暗色の懸濁液を 15 分間加熱還流し、65~70℃ まで冷却して、ガラスフィルターを介して前もって加温したロートに加えた。濾液を攪拌すると、沈殿物が 60℃ から分離した。この白色の懸濁液を室温まで 3 時間以内に冷却し、次いで 0~5℃ に冷却し、1 時間攪拌後、相応じて前もって冷却した半融ガラスフィルター (G3) により濾過した。フィルターケーキを冷エタノール 132 ml と水 33 ml の混合物 (0~5℃) で洗浄して、次に 50℃/20 mbar で恒量まで乾燥した。収量: 60.15 g (5.5%); 融点: 212~213°; エナンチオマー過剰率 (HPLC) >99.9%; 旋光度 [α]_D²⁵ +22.3.5 (c=1.0; HCl)。

【0057】実施例 5: 追加の混合無水物の製造
実施例 1~3 と同様に本発明の方法により追加の化合物を製造することができた。更なる反応の結果は、以下の表にまとめた。

【0058】

【表 1】

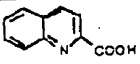

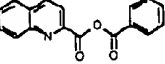
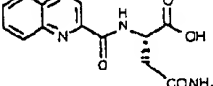
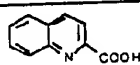
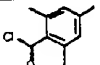
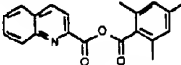
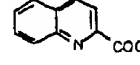

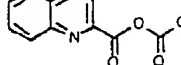
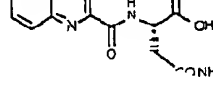
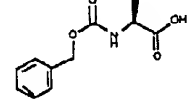

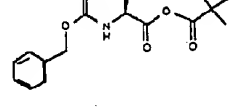
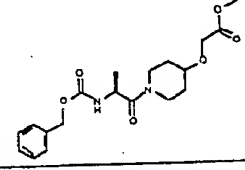
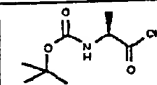

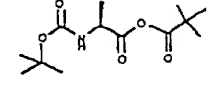
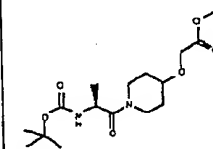
表1

抽出物1	抽出物2	無水物	カップリング生成物
			
17.32 g	12.1 g	IR: 1775, 1755 cm^{-1}	25.73 g (90%)
	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$		
1.73 g	1.15 g	IR: 1782, 1739 cm^{-1}	1.53 g (53%)
			
1.73 g	1.06 g	IR: 1808, 1753 cm^{-1}	1.59 g (61%)
			
1.73 g	1.20 g	IR: 1812, 1756 cm^{-1}	2.14 g (75%)
			
1.73 g	1.35 g	IR: 1805, 1749 cm^{-1}	2.0 g (74%)
			
1.73 g	1.47 g	IR: 1807, 1753 cm^{-1}	2.14 g (83%)
			

[0059]

【表2】

表 1 のつづき

1.73 g	1.63 g	IR: 1804, 1750 cm ⁻¹	2.2 g (77%)
			
1.73 g	1.41 g	IR: 1795, 1731 cm ⁻¹	2.31 g (81%)
			
1.73 g	1.83 g	IR: 1787, 1731 cm ⁻¹	
			
1.73 g	1.08 g	IR: 1790, 1735 cm ⁻¹	1.64 g (57%)
			
55.8 g	30.14 g	IR: 1817, 1750 cm ⁻¹	90.20 g (92%)
			
47.3 g	30.14 g	IR: 1817, 1748 cm ⁻¹	85.50 g (95%)

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶
401/12識別記号
215F I
401/12

215